

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ANASTRIS 1 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg anastrozola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 93,0 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ANASTRIS 1 mg su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Anastris je indiciran za:

- Liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnih hormonskih receptora u postmenopauzalnih bolesnica.
- Adjuvantno liječenje postmenopauzalnih bolesnica s ranim stadijem invazivnog raka dojke pozitivnih hormonskih receptora.
- Adjuvantno liječenje postmenopauzalnih bolesnica s ranim stadijem invazivnog raka dojke pozitivnih hormonskih receptora koje su prethodno tijekom 2 do 3 godine adjuvantno liječene tamoksifenom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli, uključujući i starije

Preporučena doza ANASTRISA za odrasle, uključujući i starije, je jedna tableta od 1 mg jednom dnevno. Za rani stadij bolesti, preporučeno trajanje adjuvantnog endokrinog liječenja je 5 godina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Anastrisa za liječenje djece i adolescenata, s obzirom da nema dovoljno podataka o njegovoj sigurnosti primjene i djelotvornosti u toj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnica s blago do umjereno narušenom funkcijom bubrega ne preporučuje se prilagodba doze. U bolesnica s teško narušenom funkcijom bubrega, Anastris se mora primjenjivati s posebnim oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnica s blago narušenom funkcijom jetre ne preporučuje se prilagodba doze. Opres se preporuča u bolesnica s umjereno do teško narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Anastris se uzima kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Anastris je kontraindiciran:

- u trudnica i dojilja,
- u bolesnica s poznatom preosjetljivošću na anastrozol ili neku od pomoćnih tvari u sastavu lijeka (vidjeti dio 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Anastris se ne smije primjenjivati kod žena u predmenopauzi. Menopauzu je potrebno utvrditi biokemijski (luteinizirajući hormon [LH], folikulostimulirajući hormon [FSH], i/ili razine estradiola) u svake bolesnice u koje postoji dvojba u svezi s menopauzalnim statusom. Nema podataka koji bi poduprli primjenu anastrozola s LHRH analozima.

Liječenje tamoksifenom ili lijekovima koji sadrže estrogen, ne smije se provoditi istodobno s Anastrisom jer bi se time moglo umanjiti njegovo farmakološko djelovanje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Utjecaj na mineralnu gustoću kostiju

S obzirom da anastrozol snižava razinu cirkulirajućeg estrogena, on može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju, što za posljedicu može imati povećanje rizika od prijeloma (vidjeti dio 4.8).

U žena s osteoporozom ili rizikom od osteoporoze, potrebno je na početku liječenja i u redovitim intervalima mjeriti gustoću kostiju. Liječenje ili profilaksu osteoporoze valja započeti na odgovarajući način te pažljivo pratiti. Primjenom specifičnih lijekova, npr. bisfosfonata, može se zaustaviti daljnje smanjenje mineralne gustoće kostiju uzrokovano Anastrisom u žena u postmenopauzi, te stoga treba razmotriti njihovu upotrebu (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Anastrozol nije bio ispitivan u bolesnica s rakom dojke koje imaju umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre. Izloženost anastrozolu može biti povećana u bolesnica s oštećenjem jetre (vidjeti

dio 5.2); Anastris se mora primjenjivati s oprezom u bolesnica s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Liječenje je potrebno provoditi na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svaku pojedinu bolesnicu.

Oštećenje funkcije bubrega

Anastrozol nije bio ispitivan u bolesnica s rakom dojke koje imaju teško oštećenje funkcije bubrega. Izloženost anastrozolu nije povećana u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GRF < 30 ml/min, vidjeti dio 5.2); Anastris se mora s oprezom primjenjivati u bolesnica s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Anastrisa kod djece i adolescenata, jer u toj dobnoj skupini još nije utvrđena njegova sigurnosti primjene i djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

Anastris se ne smije primjenjivati kao dodatak liječenju hormonima rasta kod dječaka s nedostatkom hormona rasta. U pivotalnom kliničkom ispitivanju anastrozola djelotvornost nije dokazana, a sigurnost primjene nije utvrđena (vidjeti dio 5.1).

S obzirom da anastrozol smanjuje razinu estradiola, Anastris se ne smije primjenjivati kod djevojčica s nedostatkom hormona rasta, kao dodatak liječenju hormonima rasta.

Nisu dostupni podaci o sigurnosti dugoročne primjene kod djece i adolescenata.

Preosjetljivost na laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Anastrozol inhibira CYP enzime: 1A2, 2C8/9 i 3A4 *in vitro*. Klinička ispitivanja s antipirinom i varfarinom pokazala su da anastrozol u dozi od 1 mg nije značajno inhibirao metabolizam antipirina i R- i S-varfarina, što ukazuje da pri istodobnoj primjeni Anastrisa s drugim lijekovima nisu vjerojatne klinički značajne interakcije posredovane citokromom P450.

Metabolizam anastrozola posredovan enzimima nije bio utvrđen. Cimetidin, slabi, nespecifični inhibitor CYP enzima, nije imao utjecaj na plazmatske koncentracije anastrozola. Utjecaj snažnih inhibitora CYP-a nije poznat.

Pregledom baza podataka o sigurnosti primjene lijeka u kliničkim ispitivanjima, nisu uočeni dokazi klinički značajnih interakcija u bolesnica koje su uz anastrozol uzimale i ostale lijekove koji se uobičajeno propisuju.

Nisu utvrđene klinički značajne interakcije pri istodobnoj uporabi s bisfosfonatima (vidjeti dio 5.1).

Lijekovi koji sadrže tamoksifen ili estrogen ne smiju se uzimati istodobno s anastrozolom jer bi se time poništilo njegovo farmakološko djelovanje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Anastrisa u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Anastris je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nema podataka o primjeni anastrozola tijekom dojenja. Anastris je kontraindiciran u dojlja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Učinci anastrozola na plodnost u ljudi nisu ispitivani. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Anastris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, pri uzimanju anastrozola opisana je pojava astenije i somnolencije, pa se preporučuje oprez pri upravljanju motornim vozilima ili strojevima ako se uoče navedene pojave.

4.8. Nuspojave

Sljedeća tablica predstavlja nuspojave iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet i spontaniz izvješća. Ako nije drugačije specificirano, sljedeće kategorije učestalosti nuspojava su izračunate iz broja štetnih događaja prijavljenih u velikom ispitivanju faze III provedenom na 9366 žena u postmenopauzi s operabilnim rakom dojke koje su adjuvantno liječene u trajanju od 5 godina (engl. *the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination –ATAC study*):

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Najčešće prijavljivane nuspojave su bile glavobolja, naleti vrućine, mučnina, osip, artralgiya, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

Tablica 1: Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija Hiperkolesterolemija
	Manje često	Hiperkalcijemija (s ili bez povišene razine paratireoidnog hormona)
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Somnolencija Sindrom karpalnog kanala*

		Poremećaji osjeta (uključujući parestezije, gubitak osjeta okusa, promjene osjeta okusa)
	Nepoznato	Poremećaj pamćenja
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Naleti vrućine
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Proljev Povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	Često	Porast alkalne fosfataze, alanin amino-transferaze i aspartat aminotransferaze
	Manje često	Porast gama-glutamyl transferaze i bilirubina Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip
	Često	Prorjeđivanje kose (alopecija) Alergijske reakcije
	Manje često	Urtikarija
	Rijetko	Multiformni eritem Anafilaktoidne reakcije Kožni vaskulitis (uključujući pojedina izvješća o Henoch-Schönlein purpuri)**
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom Angioedem
	Nepoznato	Lihenoidna erupcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgijska/ukočenost zglobova Artritis Osteoporoza
	Često	Bolovi u kostima Mialgija
	Manje često	Škljocajući prst („trigger finger“)
	Nepoznato	Tendinitis Ruptura tetive
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Suhoća rodnice Krvarenje iz rodnice***
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija
Poremećaji oka	Nepoznato	Suho oko

* Izvješća o sindromu karpalnog kanala su u većem broju bila prijavljena kod bolesnica koje su u kliničkim ispitivanjima dobivale anastrozol, u odnosu na one koje su dobivale tamoksifen. Ipak, u većini slučajeva se radilo o bolesnicama koje su imale uočljive faktore rizika za razvoj ovog stanja.

**S obzirom da kožni vaskulitis i Henoch-Schönlein purpura nisu bile primijećene u ispitivanju ATAC, kategorija učestalosti za ove događaje se može smatrati kao „rijetka“ ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) temeljeno na najlošijoj procijenjenoj vrijednosti.

*** opisane su česte pojave krvarenja iz rodnice, uglavnom u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke tijekom prvih nekoliko tjedana nakon prijelaza s postojećega hormonskog liječenja na liječenje anastrozolum. Ako se krvarenje nastavi, potrebne su daljnje pretrage.

Donja tablica prikazuje učestalost unaprijed određenih štetnih događaja u ispitivanju ATAC, bez obzira na uzročnost, zabilježenih kod bolesnica tijekom uzimanja trojne terapije, kao i tijekom 14 dana nakon prestanka uzimanja trojne terapije. Medijan perioda praćenja u ATAC ispitivanju bio je 68 mjeseci.

Tablica 2: Unaprijed određeni štetni događaji u ATAC ispitivanju

Štetni događaji	Anastrozol (N= 3092)	Tamoksifen (N=3094)
Naleti vrućine	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bolovi u zglobovima/ ukočenost zglobova	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Promjene raspoloženja	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Umor / astenija	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Mučnina i povraćanje	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Frakture	315 (10,2%)	209 (6,8 %)
Frakture kralježnice, kuka ili ručnog zgloba (Colles prijelomi)	133 (4.3%)	91 (2,9%)
Frakture ručnog zgloba (Colles prijelomi)	67 (2,2 %)	50 (1,6%)
Frakture kralježnice	43 (1,4%)	22 (0,7 %)
Frakture kuka	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakte	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginalno krvarenje	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ishemijska kardiovaskularna bolest	127 (4,1 %)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6%)
Infarkt miokarda	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Bolest koronarnih arterija	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ishemija miokarda	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vaginalni iscjedak	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Bilo koji venski tromboembolijski događaj	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Duboka venska tromboza uključujući plućnu emboliju	48 (1,6%)	74 (2,4 %)
Ishemijski cerebrovaskularni događaji	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Karcinom endometrija	4 (0,2 %)	13 (0,6%)

Nakon razdoblja praćenja od 68 mjeseci (medijan), zabilježena stopa prijeloma u skupini koja je primala anastrozol iznosila je 22 na 1000 bolesnik-godina, odnosno 15 na 1000 bolesnik-godina u skupini koja je primala tamoksifen. Stopa prijeloma pri uzimanju anastrozola slična je stopi prijeloma u dobno uspoređivanoj populaciji postmenopauzalnih žena.

Incidencija osteoporoze iznosila je 10,5% u bolesnica koje su se liječile anastrozolom, a 7,3% u bolesnica koje su uzimale tamoksifen.

Nije utvrđeno je li stopa prijeloma i osteoporoze uočena u ATAC ispitivanju u skupini bolesnica koje su uzimale anastrozol odraz zaštitnog učinka tamoksifena, specifični učinak anastrozola, ili oboje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Iskustva slučajnog predoziranja su ograničena. U ispitivanjima na životinjama anastrozol je pokazao nisku akutnu toksičnost. Provedena su klinička ispitivanja s različitim dozama anastrozola, sve do jednokratne doze od 60 mg u zdravih muških dobrovoljaca i do 10 mg na dan u žena s uznapredovalim rakom dojke u postmenopauzi; sve su se navedene doze dobro podnosile. Nije utvrđena pojedinačna doza anastrozola koja izaziva simptome opasne po život. Nema specifičnog antidota i liječenje mora biti simptomatsko.

Pri predoziranju valja uzeti u obzir i mogućnost da je bolesnica uzela istodobno više lijekova. Može se potaknuti povraćanje, ako je bolesnica pri svijesti. Dijaliza može pomoći jer se anastrozol ne veže znatnije za proteine plazme. Indicirana je opća intenzivna njega, uključujući učestalo praćenje vitalnih znakova i pomno nadziranje bolesnice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, inhibitori enzima aromataze
ATK oznaka: L02BG03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Anastrozol je snažan i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. U postmenopauzalnih žena estradiol nastaje ponajprije u perifernim tkivima pretvorbom androstendiona u estron djelovanjem aromataznog enzimskog kompleksa. Iz estrona potom nastaje estradiol. Pokazalo se da smanjivanje koncentracije estradiola u serumu ima povoljan učinak u žena s rakom dojke. Veoma osjetljivom metodom mjerenja pokazalo se da anastrozol u dozi od 1 mg na dan smanjuje koncentraciju estradiola za više od 80 % u žena u postmenopauzi.

Anastrozol nema nikakvo progestageno, androgeno ili estrogeno djelovanje.

Anastrozol u dozama do 10 mg dnevno ne utječe na lučenje kortizola ili aldosterona, čije su koncentracije mjerene prije i nakon uobičajenog pokusa provokacije adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Stoga ne treba dodatno uzimati nadomjeske kortikosteroide.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Uznapredovali rak dojke

Prva linija liječenja u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke

Dva dvostruko slijepa, kontrolirana klinička ispitivanja sličnog dizajna (ispitivanje 1033/IL0030 i ispitivanje 1033IL/0027) su provedena s ciljem utvrđivanja djelotvornosti anastrozola u usporedbi s tamoksifenom u prvoj liniji liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke s pozitivnim ili nepoznatim hormonskim receptorima u postmenopauzalnih žena. Ukupno je randomizirano 1021 bolesnica koje su dobivale 1 mg anastrozola jednom dnevno ili 20 mg tamoksifena jednom dnevno. Primarni ishodi za oba ispitivanja su bili: vrijeme do progresije tumora, objektivna stopa odgovora tumora na liječenje i sigurnost primjene.

Za primarni ishod, ispitivanje 1033/IL0030 je pokazalo da je anastrozol imao statistički značajnu prednost pred tamoksifenom u vremenu do progresije tumora (omjer rizika, engl. *Hazard ratio* (HR) 1,42, 95% interval pouzdanosti, engl. *Confidence Interval*, (CI) [1,11, 1,82], medijan vremena do progresije 11,1 mjesec za anastrozol i 5,6 mjeseci za tamoksifen, $p = 0,006$); objektivne stope odgovora tumora na liječenje su bile slične za anastrozol i tamoksifen.

Ispitivanje 1033IL/0027 je pokazalo da anastrozol i tamoksifen imaju slične objektivne stope odgovora tumora na liječenje i vrijeme do progresije tumora. Rezultati sekundarnih ishoda su podupirali rezultate primarnih ishoda djelotvornosti. Broj smrtnih slučajeva u obje ispitivane skupine je bio premali da bi se moglo zaključiti o razlikama u ukupnom preživljenju.

Druga linija liječenja u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke

Dva kontrolirana klinička ispitivanja (ispitivanje 004 i ispitivanje 005) su provedena na postmenopauzalnim bolesnicama s uznapredovalim rakom dojke koje su imale progresiju bolesti nakon liječenja ili uznapredovalog ili ranog raka dojke tamoksifenom.

Ukupno je randomizirano 764 bolesnica koje su dobivale anastrozol u jednokratnoj dnevnoj dozi od 1 mg ili 10 mg ili megestrolacetat 40 mg četiri puta dnevno. Primarne varijable djelotvornosti su bile vrijeme do progresije i objektivne stope odgovora. Također je mjerena stopa produljenja stabilne bolesti (više od 24 tjedna), stopa progresije bolesti i preživljenje. U oba ispitivanja nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina u pogledu bilo kojeg od parametara djelotvornosti.

Adjuvantno liječenje ranog invazivnog raka dojke u bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima

U fazi III velikog kliničkog ispitivanja na 9366 postmenopauzalnih žena s operabilnim rakom dojke liječenim 5 godina (vidjeti niže), anastrozol je pokazao statističku superiornost u odnosu na tamoksifen u pogledu preživljavanja bez znakova bolesti. Veća magnituda koristi glede preživljenja bez bolesti opažena je u korist anastrozola u odnosu na tamoksifen za prospektivno određenu populaciju s pozitivnim hormonskim receptorima.

Tablica 3: Sažetak ishoda ispitivanja ATAC (*Anastrozol Tamoxifen Alone or in Combination - trial*): analiza nakon 5 godina liječenja

Ishodi djelotvornosti	Broj događaja (učestalost)			
	Ukupno ispitivana populacija		Tumori s pozitivnim hormonskim receptorima	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Preživljenje bez znakova bolesti^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Omjer rizika	0,87		0,83	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,78 – 0,97		0,73 – 0,94	
p-vrijednost	0,0127		0,0049	
Preživljenje bez znakova bolesti na udaljenom mjestu^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Omjer rizika	0,94		0,93	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,83-1,06		0,80- 1,07	
p-vrijednost	0,2850		0,2838	
Vrijeme do pojave recidiva^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370(14,2)
Omjer rizika	0,79		0,74	
Dvostrani 95% interval pouzdanosti	0,70 – 0,90		0,64 – 0,87	
p-vrijednost	0,0005		0,0002	
Vrijeme do pojave udaljenog recidiva^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Omjer rizika	0,86		0,84	
Dvostrani 95 %-tni interval pouzdanosti	0,74 – 0,99		0,70-1,00	
p-vrijednost	0,0427		0,0559	
Kontralateralni primarni karcinom dojke	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odnos vjerojatnosti (Odds Ratio)	0,59		0,47	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,39-0,89		0,30 – 0,76	
p-vrijednost	0,0131		0,0018	
Ukupno preživljenje^e	411(13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301(11,6)
Omjer rizika	0,97		0,97	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,85-1,12		0,83-1,14	
p vrijednost	0,7142		0,7339	

^a Preživljenje bez znakova bolesti uključuje sve slučajeve ponovnog izbijanja bolesti i definira se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, novog kontralateralnog raka dojke, recidiva na udaljenoj lokaciji ili smrti (bilo kojeg uzroka).

^b Preživljenje bez znakova bolesti na udaljenom mjestu definira se kao prva pojava recidiva na udaljenome mjestu ili smrt (bilo kojeg uzroka)

^c Vrijeme do pojave recidiva definira se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, kontralateralnog novog raka dojke, recidiva na udaljenom mjestu ili smrt zbog raka dojke

^d Vrijeme do pojave recidiva na udaljenom mjestu definira se kao prvo pojavljivanje udaljenog recidiva ili smrt zbog raka dojke

^e Broj (%) bolesnica koje su umrle.

Kombinacija anastrozola i tamoksifena nije pokazala nikakve koristi u pogledu djelotvornosti u odnosu na primjenu samog tamoksifena u monoterapiji u svih bolesnica, kao i u populaciji s pozitivnim hormonskim receptorima. Ovaj krak liječenja je isključen iz ispitivanja.

S ažuriranim medijanom praćenja od 10 godina, usporedbe dugotrajnih učinaka anastrozola u odnosu na tamoksifen su pokazale konzistentnost s prethodnim analizama.

Adjuvantno liječenje ranog invazivnog raka dojke u bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima adjuvantno liječenih tamoksifenom

U fazi III kliničkog ispitivanja ABCSG 8 (engl.- *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*) provedenoj na 2579 žena u postmenopauzi s ranim karcinomom dojke i s pozitivnim hormonskim receptorima koje su operirane s ili bez primjene radioterapije i bez primjene kemoterapije (vidjeti niže), uvođenje liječenja anastrozolom nakon dvogodišnjeg adjuvantnog liječenja tamoksifenom pokazalo se statistički superiornijim u preživljenju bez znakova bolesti u odnosu na preživljenje bez znakova bolesti u skupini bolesnica koje su ostale na liječenju tamoksifenom nakon medijana praćenja od 24 mjeseca.

Tablica 4: Sažetak rezultata i ishoda ispitivanja ABCSG 8

Ishodi djelotvornosti	Broj slučajeva (učestalost)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Preživljenje bez znakova bolesti	65 (5,0)	93 (7,3)
Omjer rizika	0,67	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,49 – 0,92	
p-vrijednost	0,014	
Vrijeme do pojave recidiva na bilo kojem mjestu	36 (2,8)	66 (5,1)
Omjer rizika	0,53	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,35 – 0,79	
p- vrijednost	0,002	
Vrijeme do pojave udaljenog recidiva	22 (1,7)	41(3,2)
Omjer rizika	0,52	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,31 – 0,88	
p-vrijednost	0,015	
Novi kontralateralni	7 (0,5)	15 (1,2)

karcinom dojke		
Odnos vjerojatnosti (Odds ratio)	0,46	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,19-1,13	
p-vrijednost	0,090	
Ukupno preživljenje	43 (3,3)	45 (3,5)
Omjer rizika	0,96	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,63 – 1,46	
p-vrijednost	0,840	

Nadalje, ovakve rezultate potvrdila su i dva slična ispitivanja (GABG/ARNO 95-*German Adjuvant Breast Cancer Group Anastrozol Nolvadex* i ITA-*Italian Tamoxifen Anastrozole*), kod kojih su bolesnice bile operirane i pod kemoterapijom, kao i kombinirana analiza ispitivanja ABCSG 8 i GABG/ARNO 95.

Sigurnost primjene anastrozola u ova tri ispitivanja je u skladu s poznatom sigurnošću primjene utvrđenom kod postmenopauzalnih žena s ranim stadijem raka dojke s pozitivnim hormonskim receptorima.

Mineralna gustoća kostiju

U kliničkom ispitivanju faze III/IV (SABRE) (engl. *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*), 234 postmenopauzalne žene s rakom dojke koji je bio pozitivan na hormonske receptore liječene su anastrozolum 1 mg/dan, a bile su podijeljene u skupine s niskim, umjerenim i visokim rizikom od nastanka prijeloma.

Primarni pokazatelj učinkovitosti bila je koštana gustoća lumbalne kralješnice koja je mjerena denzitometrijom (DEXA).

Sve su bolesnice uzimale kalcij i vitamin D. Bolesnice u skupini niskog rizika primale su samo anastrozol (n=42), bolesnice u skupini umjerenog rizika dobivale su ili anastrozol plus 35 mg risendronata jednom tjedno (n=77) ili anastrozol plus placebo (n=77). Bolesnice u skupini visokog rizika dobivale su anastrozol plus 35 mg risendronata jednom tjedno (N=38). Primarni ishod ispitivanja bila je promjena koštane gustoće lumbalne kralješnice nakon 12 mjeseci liječenja u odnosu na početne vrijednosti.

Rezultati analize nakon 12 mjeseci pokazali su da kod bolesnica s utvrđenim umjerenim do visokim rizikom od prijeloma nije došlo do smanjenja mineralne gustoće kostiju (koje je određivano mjerenjem koštane gustoće lumbalne kralješnice denzitometrijom) kada su bolesnice liječene anastrozolum 1 mg dnevno u kombinaciji s risedronatom 35 mg jednom tjedno.

Ujedno, u skupini bolesnica niskog rizika, liječenoj samo anastrozolum 1 mg jednom dnevno, došlo je do smanjenja mineralne gustoće kostiju koje nije statistički značajno. Ovakvi rezultati potvrđeni su u sekundarnoj varijabli djelotvornosti, promjeni mineralne gustoće kuka nakon 12 mjeseci liječenja u odnosu na početne vrijednosti.

Ovo ispitivanje dokazuje da kod žena u postmenopauzi s ranim karcinomom dojke kod kojih je planirano liječenje anastrozolum, treba razmotriti liječenje mogućeg gubitka mineralne gustoće kostiju bisfosfonatima.

Pedijatrijska populacija

Anastrozol nije indiciran za liječenje djece i adolescenata. U ispitivanjima provedenim na pedijatrijskoj populaciji nije bila potvrđena njegova djelotvornost (vidjeti tekst niže). Broj liječene djece nije bio dostatan za donošenje pouzdanih zaključaka o sigurnosti primjene. Nisu dostupni podaci o potencijalnim dugoročnim učincima liječenja anastrozolum kod djece i adolescenata (vidjeti također i dio 5.3).

Europska Agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency, EMA*) prihvatila je izuzeće obveze podnošenja rezultata ispitivanja na anastrozolu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije: kod djece smanjenog rasta zbog nedostatka hormona rasta, testotoksikoze, ginekomastije i McCune-Albrightovog sindroma (vidjeti dio 4.2).

Smanjeni rast zbog nedostatka hormona rasta

U randomiziranom, dvostruko slijepom multicentričnom ispitivanju praćena su 52 dječaka u pubertetu (u dobi 11-16 god.) s nedostatkom hormona rasta, koji su liječeni anastrozolum 1 mg/dan ili placebo, u kombinaciji s hormonom rasta u trajanju od 12-36 mjeseci. Samo 14 ispitanika na anastrozolu je završilo period praćenja od 36 mjeseci.

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na placebo u parametrima rasta: predviđenoj visini u odrasloj dobi, visini, vrijednostima standardnih devijacija (SDS) visina i brzini rasta.

Konačni podaci o visini nisu bili dostupni.

Iako je broj liječene djece bio nedostatan za izvođenje pouzdanih zaključaka o sigurnosti primjene lijeka, uočeno je povećanje stope fraktura i trend smanjenja mineralne gustoće kostiju u skupini na anastrozolu u odnosu na placebo skupinu.

Testotoksikoza

U otvorenom, ne-komparativnom, multicentričnom ispitivanju praćeno je 14 muških bolesnika (u dobi od 2-9 god.), oboljelih od nasljedne bolesti koja zahvaća dječake koji ulaze u preuranjeni pubertet, stanja poznatog i pod nazivom testotoksikoza, liječenih kombinacijom anastrozola i bikalutamida.

Primarni cilj ispitivanja bila je procjena djelotvornosti i sigurnosti primjene ove kombinirane terapije kroz 12 mjeseci. Trinaest od ukupno 14 uključenih pacijenata je završilo 12-mjesečno kombinirano liječenje (jedan bolesnik nije bio dostupan za "follow-up").

Nije uočena značajna razlika u rastu nakon 12 mjeseci liječenja, u odnosu na stopu rasta tijekom 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje.

Ispitivanja na dječacima s ginekomastijom

Ispitivanje 0006 je randomizirano, dvostruko-slijepo, multicentrično ispitivanje provedeno na 82 dječaka u pubertetu (uključeni dječaci u dobi od 11-18 god.) s ginekomastijom koja je trajala dulje od 12 mjeseci. Dječaci su liječeni anastrozolum 1 mg dnevno ili placebo u trajanju do 6 mjeseci.

Nije uočena značajna razlika u broju bolesnika koji su imali smanjenje volumena dojki od 50% ili više nakon 6 mjeseci liječenja, između skupine koja je dobivala 1 mg anastrozola i skupine koja je dobivala placebo.

Ispitivanje 0001 je otvoreno farmakokinetičko ispitivanje s višestrukim doziranjem (multiple-dose), u kojem je anastrozol primjenjivan u dozi 1 mg/dan kod 36 dječaka u pubertetu s ginekomastijom u trajanju manjem od 12 mjeseci. Sekundarni ciljevi ispitivanja bili su evaluacija udjela bolesnika s redukcijom izračunatog volumena ginekomastije obiju dojki od najmanje 50% nakon 6 mjeseci liječenja u odnosu na prvi dan liječenja, te podnošljivost i sigurnost primjene anastrozola.

Primijećeno je smanjenje ukupnog volumena dojki od 50% ili više u 56% (20/36) dječaka nakon 6 mjeseci.

Ispitivanje na djevojčicama s McCune - Albright sindromom

Ispitivanje 0046 je otvoreno, međunarodno, multicentrično ispitivanje u kojem je anastrozol primjenjivan kod 28 djevojčica (u dobi od 2 do ≤ 10 godina) s McCune–Albright sindromom (MAS).

Primarni cilj ispitivanja je bio određivanje sigurnosti primjene i djelotvornosti anastrozola 1 mg/dnevno u bolesnica s MAS-om. Djelotvornost liječenja je temeljena na udjelu bolesnica koje zadovoljavaju kriterije koji se odnose na vaginalno krvarenje, koštanu dob i brzinu rasta. Nije primijećena statistički značajna promjena učestalosti dana s vaginalnim krvarenjem tijekom liječenja. Nisu zabilježene klinički značajne promjene razvoja na Tannerovoj ljestvici, kao niti u srednjem volumenu jajnika ili srednjem volumenu maternice. Nisu primijećene statistički značajne promjene u stopi povećanja koštane dobi za vrijeme liječenja u usporedbi s početnim vrijednostima.

Brzina rasta (izražena u cm/godina) se značajno smanjila ($p < 0,05$) u razdoblju od nultog do dvanaestog mjeseca liječenja u odnosu na razdoblje prije liječenja, kao i u razdoblju od sedmog do dvanaestog mjeseca liječenja u odnosu na razdoblje prije liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Anastrozol se brzo apsorbira i vršna se koncentracija u plazmi obično postiže unutar dva sata od uzimanja lijeka (natašte). Hrana malo smanjuje brzinu, ali ne i stupanj apsorpcije. Ne očekuje se da male promjene u brzini apsorpcije klinički značajno utječu na stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi tijekom uzimanja anastrozola jednom na dan. Nakon sedmodnevne primjene postiže se 90-95% ravnotežne koncentracije anastrozola u plazmi, uz 3-4 puta veće nakupljanje. Nema dokaza o ovisnosti farmakokinetičkih parametara anastrozola o dozi ili vremenu.

Farmakokinetika anastrozola u žena u postmenopauzi ne ovisi o dobi.

Distribucija

Samo se 40 % anastrozola veže na proteine u plazmi.

Eliminacija

Anastrozol se uklanja sporo i poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 40 do 50 sati.

Anastrozol se u žena u postmenopauzi opsežno metabolizira i tijekom 72 sata nakon uzimanja manje od 10 % uzete doze izlučuje se putem mokraće u nepromijenjenom obliku. Anastrozol se metabolizira N-dealkilacijom, hidroksilacijom i glukuronidacijom. Metaboliti se izlučuju primarno mokraćom. Triazol, glavni metabolit u plazmi, ne inhibira aromatazu.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Vidljivi klirens (CL/F) anastrozola uzetog peroralno je bio otprilike 30% niži u dobrovoljaca s postojanom cirozom jetre, nego u kontrolnoj skupni (ispitivanje 1033IL/0014).

Međutim, plazmatske koncentracije anastrozola u dobrovoljaca s cirozom jetre su se kretale u rasponu vrijednosti zabilježenih u zdravih dobrovoljaca u drugim ispitivanjima. Koncentracije

anastrozola u plazmi primijećene tijekom dugotrajnih ispitivanja učinkovitosti u bolesnika s oštećenjem jetre su se kretale u rasponu vrijednosti zabilježenih u bolesnika bez oštećenja jetre.

Vidljivi klirens (CL/F) anastrozola uzetog peroralno nije se razlikovao u dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (GRF < 30 ml/min) u ispitivanju 1033IL/0018, što je u skladu s činjenicom da se anastrozol primarno eliminira metabolizmom.

Koncentracije anastrozola u plazmi primijećene tijekom dugotrajnih ispitivanja djelotvornosti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega su se kretale u rasponu vrijednosti zabilježenih u bolesnika bez oštećenja funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, anastrozol se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

U dječaka u pubertetu s ginekomastijom (u dobi 10-17 godina), anastrozol se brzo apsorbirao, opsežno distribuirao i sporo eliminirao s poluživotom od otprilike 2 dana.

Klirens anastrozola je bio niži u djevojčica (u dobi 3-10 godina) nego u starijih dječaka, a izloženost anastrozolu viša.

Anastrozol se u djevojčica opsežno distribuirao i sporo eliminirao.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Ispitivanja akutne toksičnosti

U ispitivanjima na životinjama, toksičnost je primijećena samo pri visokim dozama. U ispitivanjima akutne toksičnosti u glodavaca srednja letalna doza anastrozola bila je veća od 100 mg/kg/dan kada je primjenjivan oralno odnosno, 50 mg/kg/dan ukoliko je primjenjivan intraperitonealno. U jednom ispitivanju akutne toksičnosti u pasa medijan letalne doze, kod oralne primjene, bio je veći od 45 mg/kg/dan.

Ispitivanja kronične toksičnosti

U ispitivanjima na životinjama, nuspojave su primijećene samo pri visokim dozama. Ispitivanja toksičnosti višekratnih doza provedena su na štakorima i psima. U ispitivanjima toksičnosti nisu ustanovljene doze bez učinka, no učinci uočeni pri niskim (1 mg/kg/dan) i umjerenim (3 mg/kg/dan u psa; 5 mg/kg/dan u štakora) dozama odnosili su se ili na farmakološka obilježja anastrozola ili na njegovo djelovanje na enzime i nisu bili popraćeni signifikantnim toksičnim i degenerativnim promjenama.

Ispitivanja mutagenosti

Genetička toksikološka ispitivanja pokazuju da anastrozol nije mutagen ni klastogen.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

U ispitivanju fertiliteta muška mladunčad štakora je dobivala 50 ili 400 mg/l anastrozola u vodi za piće tijekom 10 tjedana. Izmjerene srednje vrijednosti koncentracija anastrozola u plazmi iznosile su 44,4 ($\pm$ 14,7) ng/ml, odnosno 165 ($\pm$ 90) ng/ml.

Nepovoljan indeks parenja zabilježen je u obje skupine, dok je smanjenje plodnosti primijećeno samo u skupini sa 400 mg/l anastrozola.

Smanjenje je bilo privremeno te su nakon 9-tjednog razdoblja bez terapije svi parametri praćenja parenja i plodnosti bili slični vrijednostima izmjerenim u kontrolnoj skupini.

Oralna primjena anastrozola u dozi od 1 mg/kg/dan, uzrokovala je visoku incidenciju infertiliteta kod ženki štakora, a primjena anastrozola u dozi od 0,02 mg/kg/dan povećala je preimplantacijske gubitke zametaka. Ovi učinci su se pojavili kod primjene klinički relevantnih doza. Učinak na ljude se ne može isključiti. Ovi učinci su bili povezani s farmakološkim učinkom anastrozola i potpuno su se povukli 5 tjedana nakon prestanka primjene anastrozola.

Oralna primjena anastrozola kod skotnih ženki štakora (1,0 mg/kg/dan) i kod kunića (0,2 mg/kg/dan) dovela je do teratogenih učinaka. Zapaženi učinci (povećanje posteljice u štakora i pobačaji u kunića) posljedica su farmakoloških učinaka lijeka.

Kod primjene anastrozola u dozama od 0,02 mg/kg/dan i viših, u ženki štakora (od 17. dana graviditeta do 22. dana poslije okota) zabilježeno je smanjenje preživljenja mladunčadi. Takvi učinci se pripisuju farmakološkom djelovanju lijeka na porod. Nisu zabilježeni štetni učinci na ponašanje ili reprodukciju u prve generacije mladunčadi ženki liječenih anastrozolom.

Ispitivanja kancerogenosti

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti na štakorima pokazalo je porast incidencije jetrenih tumora i polipa maternice u ženki te tireoidnih adenoma u mužjaka samo kod primjene visokih doza anastrozola (25 mg/kg/dan). Ove promjene pojavile su se kod primjene doza 100 puta većih od terapijskih doza u ljudi i ne smatraju se klinički značajnim u liječenju bolesnika anastrozolom.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na miševima zabilježena je indukcija benignih tumora jajnika te promjene u incidenciji limforetikularnih neoplazmi (manje histiocitnih sarkoma i porast smrtnosti kod limfoma). Ove se promjene pripisuju specifičnom efektu inhibicije aromataze u miševa i nisu klinički značajne u liječenju bolesnika anastrozolom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat

Povidon

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Magnezijev stearat

Hipromeloza

Makrogol

Titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC//Al): 28 filmom obloženih tableta (2 blistera po 14 tableta)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o., Trnjanska cesta 37/1, 10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-633512207

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15.05.2010./07.07.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. lipnja 2025.